

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑬ **DE 198 28 369 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 08 J 7/18**  
C 08 L 75/04  
C 08 L 39/06  
A 61 M 23/00  
B 05 D 7/26  
A 61 L 29/00

⑳ Aktenzeichen: 198 28 369.5  
㉑ Anmeldetag: 26. 6. 98  
㉒ Offenlegungstag: 30. 12. 99

DE 198 28 369 A 1

㉑ Anmelder:  
CREAVIS Gesellschaft für Technologie und  
Innovation mbH, 45772 Marl, DE

㉒ Erfinder:  
Anders, Christine, Dr., 45721 Haltern, DE; Meißner,  
Kristin, Dr., 45772 Marl, DE; Armoneit, Hannelore,  
45659 Recklinghausen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Hydrophil beschichtete polymere Substrate mit hoher Gleitfähigkeit

⑤7 Die Erfindung betrifft ein beschichtetes polymeres Substrat mit einer Beschichtung, die ein integriertes polymeres Netzwerk ist, welches mittels eines Beschichtungsmittels aus (a) einem Polyisocyanat, (b) einem Polyol, (c) einem Polyvinylpyrrolidon und (d) einem Lösemittel erzeugt wurde. Die Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung an das polymere Substrat über reaktive Gruppen, insbesondere Aminogruppen gebunden ist, die durch eine Behandlung des polymeren Substrats mit einem Ammoniak-Plasma erzeugt wurden.

DE 198 28 369 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft hydrophil beschichtete polymere Substrate mit einer sehr gute haftenden Beschichtung, die in Kontakt mit wäßrigen Medien eine hohe Gleitfähigkeit aufweist und zudem bioverträglich und in hohem Maße bakterienabweisend ist. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung eines solchen beschichteten Substrats, dessen Verwendung für die Herstellung von medizinischen Geräten oder Instrumenten sowie diese Geräte und Instrumente.

## 1. Stand der Technik

Hydrophile Beschichtungen mit hoher Gleitfähigkeit (d. h. niedrigem Reibungskoeffizienten) auf der Oberfläche von medizinischen Geräten oder Instrumenten, wie Kathetern, Schläuchen, Sonden und Endoskopen, sind erwünscht, weil sie deren Einführung in Gefäße erleichtern und sie darin leichter gleiten lassen. Es ist bekannt, daß die Oberflächen von Polymeren, aus denen solche Geräte und Instrumente in der Regel bestehen, mit hydrophilen, gleitfähigen Beschichtungen versehen werden können, die aus Kombinationen von Polyurethan mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) bestehen. So wird in US-A-4,642,267 eine Beschichtung beschrieben, die aus einer Mischung aus einem thermoplastischen Polyurethan und PVP besteht. Die Komponenten regieren nicht miteinander und auch nicht mit dem Polymersubstrat, auf das sie aufgebracht werden. Die Beschichtungen haften daher bei bestimmungsgemäßen Gebrauch der Geräte und Instrumente in Wasser oder wäßrigem Medium nicht fest genug, sind also nicht hinreichend dauerhaft.

In US-A-4,585,666 werden medizinische Geräte und Instrumente mit hydrophilen Beschichtungen offenbart, die in einem zweistufigen Verfahren erzeugt werden. Dabei bringt man zunächst eine Polyisocyanatschicht auf, die dann mit einer PVP-Schicht überschichtet wird. Die Beschichtung wird ausgehärtet, indem man sie in feuchter Atmosphäre erhitzt, wodurch aus dem Polyisocyanat ein Polyharnstoff entsteht. Die Beschichtungen sind wiederum nicht durch kovalente Bindungen auf dem Substrat fixiert, so daß sie ebenfalls nicht die wünschenswerte hohe Beständigkeit beim Gebrauch in wäßrigen Medien zeigen.

Zweistufige Verfahren sind apparativ und hinsichtlich des Zeitbedarfs aufwendiger als einstufige Arbeitsweisen, ermöglichen keine exakte Einstellung von Mengenverhältnissen der beiden Schichten, bewirken keine gleichmäßigen Lösungsvorgänge der beiden Schichten ineinander und erschweren so die Erzeugung von Schichten mit reproduzierbaren, "maßgeschneiderten" Eigenschaften.

Nach dem Vorschlag der U.S.-Patentanmeldung Serial No. 512.872, eingereicht am 23. 04. 1990 werden Beschichtungen aus Polyurethanen hergestellt, die aus Polyisocyanaten und Polyethylenoxiden entstehen. Die Beschichtungen werden durch einen einstufigen Tauchprozeß erzeugt, haben einen niedrigen Reibungswiderstand und werden als abriebbeständig, hydrophil und gleitfähig beschrieben.

Die Europäische Patentanmeldung 0 483 941 A2 offenbart eine flexible, gleitfähige organische Beschichtung, die in einem wiederum einstufigen Verfahren dadurch entsteht, daß man eine Mischung aus einem Polyisocyanat, einem Polyol, PVP und einer Trägerflüssigkeit auf die zu beschichtende Oberfläche aufbringt, die Trägerflüssigkeit entfernt, die verbliebene Mischung erhitzt und dadurch reagieren läßt. Das PVP nimmt an der Reaktion nicht teil, es entsteht vielmehr ein interpenetrierendes polymeres Netzwerk (IPN), in dem das gebildete Polyurethan und das eingebrachte PUP einander durchdringen. In der erwähnten US-Patentanmeldung heißt es entsprechend, daß das entstehende Polyurethan das PVP mittels Wasserstoffbrücken "komplexiert", die sich "höchstwahrscheinlich" zwischen dem Carbonylsauerstoff des PVP und dem NH-Wasserstoff der Urethanbindung ausbilden. Die Beschichtung eignet sich für medizinische Instrumente, die in den Körper eingeführt werden, zeigt in Wasser oder wäßrigem Medium einen erheblich verminderten Reibungswiderstand und gute Haftung auf Substraten, insbesondere auf polymeren Substraten. Die Haftung werde möglicherweise durch "some reaction" zwischen Beschichtung und Substrat verbessert (Spalte 1. Zeilen 35 bis 37). Es werden jedoch keine besonderen Maßnahmen getroffen, um das IPN kovalent auf dem Substrat zu fixieren. Im Ergebnis führt dieser Mangel dazu, daß die Beschichtungen hinsichtlich der Haftung auf der Oberfläche von medizinischen Instrumenten nicht vollbefriedigend sind. Sie lösen sich vielmehr ebenso wie die Beschichtungen gemäß der zuvor erwähnten US-Patentanmeldung im Laufe der Zeit ab, insbesondere dann, wenn die Instrumente nach dem Gebrauch jeweils durch Behandlung mit Heißdampf sterilisiert werden müssen.

## 2. Kurzbeschreibung der Erfindung

Ein Gegenstand der Erfindung sind beschichtete polymere Substrate mit einer sehr gut haftenden flexiblen, hydrophilen und bakterienabweisenden gleitfähigen Beschichtung, die ein integriertes polymeres Netzwerk ist, welches mittels eines Beschichtungsmittels aus (a) einem Polyisocyanat (b) einem Polyol (c) einem Polyvinylpyrrolidon und (d) einem Lösemittel erzeugt wurde. Die beschichteten Substrate sind dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung an das polymere Substrat über reaktive Gruppen, insbesondere über Aminogruppen gebunden ist, die durch eine Behandlung des polymeren Substrats mit einem Ammoniak-Plasma erzeugt wurden.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung dieser beschichteten polymeren Substrate, bei dem man ein Beschichtungsmittel aus (a) einem Polyisocyanat (b) einem Polyol (c) einem Polyvinylpyrrolidon und (d) einem Lösemittel auf das polymere Substrat aufbringt, das Lösemittel gegebenenfalls mindestens teilweise entfernt und die verbliebenen Komponenten (a) und (b) zu einem Polyurethan härtet, das mit der Komponente (c) ein integriertes polymeres Netzwerk bildet. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man das polymere Substrat vor der Beschichtung mit einem Ammoniak-Plasma behandelt.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen beschichteten polymeren Substrate für die Herstellung von medizinischen Geräten oder Instrumenten, deren Oberfläche ganz oder teilweise erfindungsgemäß beschichtet ist, oder von erfindungsgemäß beschichteten Teilen solcher Geräte oder Instrumente.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Geräte und Instrumente bzw. deren beschichtete Teile selbst.

## 3. Vorteile der Erfindung

Die Behandlung des polymeren Substrats mit Ammoniak-Plasma verbessert die Haftung der Beschichtung erheblich, wohl durch Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen dem Polyisocyanat (und somit dem Polyurethan) und reaktiven Gruppen, insbesondere Aminogruppen, die auf dem Substrat bei der Einwirkung des Ammoniak-Plasmas entstehen. Erfindungsgemäß beschichtete Geräte und Instrumente behalten ihre hohe Gleitfähigkeit deutlich länger als vergleichbare Geräte und Instrumente, deren Polymeroberfläche keine Behandlung mit Ammoniak-Plasma erfahren hatte. Hinsichtlich der Gleitfähigkeit bzw. des Reibungswiderstandes sowie der Flexibilität stehen die erfindungsgemäß auf polymere Substrate aufgetragenen Beschichtungen denen der erwähnten europäischen Patentanmeldung nicht nach. Überraschenderweise ist der Reibungskoeffizient der Beschichtung auf einem mit Ammoniak-Plasma behandelten Substrat noch niedriger als der Reibungskoeffizient auf einem unbehandelten Substrat unter sonst gleichen Bedingungen. Weiterhin ist überraschend, daß die bekannte IPN-Beschichtung aus Polyvinylpyrrolidon und Polyurethan auch eine ausgeprägte bakterienabweisende Wirkung zeigt und daß diese Wirkung unter sonst gleichen Bedingungen stärker ist, wenn die IPN-Beschichtung auf ein mit Ammoniak-Plasma vorbehandeltes Substrat aufgebracht ist.

## 4. Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Das wesentliche Merkmal der vorliegenden Erfindung ist die Vorbehandlung des polymeren Substrats mit einem Ammoniak-Plasma. Hinsichtlich des Beschichtungsmittels und seiner Komponenten (a) bis (d), etwaiger Hilfs- und Zusatzstoffe, des Beschichtungs- und des Härtungsverfahrens sowie der Anwendungen der beschichteten polymeren Substrate unterscheidet sich das erfindungsgemäße beschichtete polymere Substrat nicht oder nicht wesentlich von dem beschichteten Substrat nach der Lehre der europäischen Patentanmeldung 0 483 941 A2. Die Beschreibung dieser Merkmale kann daher kurz gehalten werden.

## 4.1 Polymere Substrate

Zu den geeigneten polymeren Substraten zählen Polyamide, wie Polycaprolactam, Polylaurinlactam, Polyamid-6,6 und -6,12, Polyetheramide, Polyesteramide und Polyetheresteramide; Polyester, wie Polyethylenterephthalat und Polybutylenterephthalat; Polyadditionspolymere, wie Polyetherurethane, Polyesterurethane, Polypharmstoffe und Polyadditionspolymere mit Urethan- und Harnstoffgruppen; vulkanisierte natürliche und synthetische Polydiene (Kautschuke), wie Polybutadien, Polyisopren und Polychloropren sowie Copolymere aus den Monomeren dieser Kautschuke, gegebenenfalls auch mit anderen copolymerisierbaren Monomeren; Polyolefine, wie Polyethylen, Polypropylen, Polyethylen-copropylen und Polyisobutylene; halogenhaltige Polymere, wie Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid, Polytetrafluorethylen und Polyvinylidenfluorid; Polymere und Copolymere aus bzw. mit vinylaromatischen Monomeren, wie Polystyrol, Polyvinyltoluol, Polystyrol-covinyltoluol, Polystyrol-coacrylnitril, Polystyrol-co-butadien-co-acrylnitril. Poly(styrol-co-ethylen-co-1-buten); weiterhin Poly(styrol-co-ethylen-co-2-buten), Polyether, Polycarbonate, Polysulfone, Polyetherketone, Polyacrylnitril, Polyacrylate und -methacrylate sowie Silicone. Auch Blends aus zwei oder mehr Polymeren oder Copolymeren lassen sich nach dem Verfahren hydrophilieren, ebenso wie Kombinationen aus verschiedenen Kunststoffen, die durch Verkleben, Verschweißen oder Schmelzen miteinander verbunden sind, einschließlich der Übergangsbereiche.

## 4.2 Behandlung der polymeren Substrate mit Ammoniak-Plasma

Für die Behandlung mit Ammoniak eignen sich sowohl Hochfrequenzplasma, auch Radiofrequenzplasma genannt (im Kilo- und Megahertzbereich) als auch Mikrowellenplasma (im Gigahertzbereich). Man evakuiert die Behandlungskammer und stellt dann einen bestimmten Ammoniakdruck ein, beispielsweise von 10 bis 500 Pa, vorzugsweise von 20 bis 180 Pa; Der Plasmagenerator kann in einem breiten Leistungsspektrum arbeiten. z. B. von einigen hundert Watt, wie 200 Watt, bis zu einigen Kilowatt, wie 10 Kilowatt. Die Behandlungsdauer kann ebenfalls innerhalb weiter Grenzen schwanken, z. B. 10 Sekunden bis zu 30 Minuten betragen. Nach dem Ende der Behandlung wird das Ammoniakgas abgepumpt oder mit Luft verdrängt, und die Behandlungskammer wird zweckmäßig mit Luft gespült. Alternativ kann das Ammoniak-Plasma auch in strömendem Ammoniakgas erzeugt werden, indem man laufend Ammoniak zuführt und abzieht und dabei auf einen Druck in den genannten Bereichen einregelt. Eine optimale Kombination von Frequenz, Leistung, Behandlungsdauer und Ammoniakdruck läßt sich für eine gegebenen Beschichtungsaufgabe durch orientierende Versuche unschwer ermitteln.

Durch die Plasmabehandlung entstehen auf der Polymeroberfläche reaktive Gruppen, insbesondere Aminogruppen. Bei Anwesenheit von Sauerstoff werden auch sauerstoffhaltige reaktive Gruppen gebildet, möglicherweise Hydroxyl-, Carboxyl-, Carbonyl und/oder Hydroperoxygruppen. Für die Haftung der späteren Beschichtung dürften jedoch die Aminogruppen am wichtigsten sein, da Aminogruppen bekanntlich leichter mit Isocyanaten reagieren als die genannten sauerstoffhaltigen Gruppen. Die erzeugten Aminogruppen können bei Stickstoff-freien Substraten mittels ESCA und bei allen Substraten über Sekundärreaktionen nachgesen werden, die die Aminogruppe als Anker- oder Kopplungsfunktion benutzen (D. A. Puleo, J. Biomed.Res. 29, 951-7 [1995]).

4.3 Beschichtungsmittel Alle Komponenten (a) bis (d) sind gut bekannte Stoffe und in großer Vielfalt im Handel erhältlich.

Das Polyisocyanat (a) verfügt über durchschnittlich mindestens zwei freie Isocyanatgruppen. Man verwendet zweckmäßig die Polyisocyanate, die als Ausgangsstoffe für Polyurethane allgemein verwendet werden. Als Beispiele seien 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat und dessen Stellungsisomere, 2,4-Toluyldiisocyanat und dessen Stellungsisomere.

3,4-Dichlorphenyldiisocyanat, 1,6-Hexamethyldiisocyanat sowie Isophorondiisocyanat genannt. Statt dieser oder anderer monomerer Diisocyanate kann man vorteilhaft auch deren Präpolymere oder Addukte an Polyole verwenden.

Als Polyole (b) kommen in erster Linie die für die Herstellung von Polyurethan allgemein verwendeten Polyetherpolyole, Polyesterpolyole, Polyesteretherpolyole, Ricinusölpolyole und Polyacrylatpolyole in Betracht. Die durchschnittliche OH-Funktionalität des Polyols (b) beträgt wiederum mindestens 2. Die Kombination aus einem bestimmten Polyisocyanat (a) und einem bestimmten Polyol (b) sowie die Funktionalitäten dieser Komponenten bestimmen die Eigenschaften der Beschichtung, z. B. deren Elastizität. Diese Zusammenhänge sind dem Fachmann wohl bekannt, so daß er für ein bestimmtes Anforderungsprofil eine geeignete Kombination benennen kann, gegebenenfalls nach orientierenden Vorversuchen. Vorteilhaft setzt man ein Polyisocyanat (a) mit einer NCO-Funktionalität von etwa 2 und ein Polyol mit einer OH-Funktionalität von 3 oder höher ein, um ein vernetztes Polyurethan zu erzeugen. Das Polyisocyanat (a) und das Polyol (b) werden vorteilhaft in solchen Mengen eingesetzt, daß das Äquivalentverhältnis von NCO-Gruppen zu OH-Gruppen 0,75 bis 3,0 vorzugsweise von 1,0 bis 1,5 beträgt. Besonders bevorzugt wird ein Äquivalentverhältnis von etwa 1, wobei ein geringer Überschuß an NCO-Gruppen dem Wassergehalt im PUP (c) und im Lösemittel (d) sowie den durch die Ammoniak-Plasma-Behandlung erzeugten Aminogruppen Rechnung trägt.

Das Polyvinylpyrrolidon (c) sollte ein mittleres Molekulargewicht  $M_w$  von 50.000 bis 2.500.000 aufweisen, vorteilhaft von etwa 360.000. Der Wassergehalt sollte weniger als 0,5 Gewichtsprozent betragen, damit nicht übermäßig viele Isocyanatgruppen des Polyisocyanats durch Reaktion mit Wasser verbraucht werden. Da PVP hygroskopisch ist und handelsübliches PUP in der Regel 3 bis 5 Gew.-% Wasser enthält, empfiehlt sich eine vorherige Trocknung, z. B. durch Erhitzen auf 80 bis 100°C im Wasserstrahlpumpenvakuum.

Das Gewichtsverhältnis der Komponenten (a) + (b), d. h. des Polyurethans, zur Komponente (c), dem PVP, kann in weiten Grenzen schwanken, nämlich von etwa 0,05 bis 3,0. Vorteilhaft liegt es zwischen 0,2 und 1,0.

Das Lösemittel (d) sollte gegenüber den Komponenten (a) bis (c) inert sein, aber alle Komponenten zu lösen vermögen. Es sollte insbesondere praktisch wasserfrei sein, d. h. weniger als 100 ppm Wasser enthalten. Geeignete Lösemittel sind z. B. Chlorkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan und Dibrommethan. Der bevorzugte Gehalt der Komponenten (a) bis (c) im Beschichtungsmittel ist relativ gering, er beträgt bei Verwendung von Dichlormethan zwischen 1 und 15 Gew.-%, vorzugsweise 2,25 bis 4 Gew.-%, und liegt bei Verwendung von Dibrommethan etwas niedriger.

Wahlweise kann das Beschichtungsmittel außer den Komponenten (a) bis (d) Hilfsstoffe enthalten, wie Viskositätsregler, Antioxidantien, Pigmente, Trennmittel und Entschäumer, die der Art und der Menge nach denjenigen entsprechen, die in der Polyurethanchemie üblich sind.

#### 4.4 Beschichtung und Härtung

Das polymere Substrat wird nach üblichen Methoden mit dem Beschichtungsmittel beschichtet, z. B. durch Tauchen, Spritzen, Flutbeschichtung oder Spin-Coating. Es wird bevorzugt, das Lösemittel (d) nach dem Auftrag des Beschichtungsmittels auf das Substrat zumindest teilweise zu entfernen, z. B. durch Trocknen an der Luft bei Raumtemperatur. Dabei sollten Maßnahmen ergriffen werden, um die Aufnahme von atmosphärischem Wasser durch das hygroskopische PVP zu verhindern oder zu vermindern. Dazu kann man z. B. die Umgebungsluft trocknen und/oder die Trocknungstemperatur erhöhen, z. B. auf 50 bis 60°C, um die Trocknungszeit zu verkürzen. Wenn die Beschichtung durch Spin Coating erfolgte, bedarf es in der Regel keiner zusätzlichen Trocknung.

Die Härtung der Beschichtung unter Bildung des Polyurethans und des IPN erfolgt durch Erhitzen, vorteilhaft auf 80 bis 120°C, für einige Minuten (z. B. 5 Minuten) bis zu einigen Stunden (z. B. 10 Stunden). Für manche Anwendungen ist es empfehlenswert, den Beschichtungsvorgang, gegebenenfalls einschließlich der Behandlung mit dem Ammoniak-Plasma, zu wiederholen, um eine vollständige Bedeckung des polymeren Substrats mit der hydrophilen Beschichtung zu erreichen.

Wenn es im Einzelfall besonders darauf ankommt, daß die Beschichtung frei von niedermolekularen Bestandteilen ist, kann man diese extrahieren, beispielsweise indem man die beschichteten polymeren Substrate einige Zeit, wie 10 Minuten bis 3 Stunden, in ruhendes oder strömendes Wasser von 50 bis 70°C taucht.

#### 4.5 Verwendung der beschichteten polymeren Substrate

Die beschichteten polymeren Substrate haben nach Einwirkung von Wasser oder wäßrigen Medien einen sehr niedrigen Reibungskoeffizienten und sind daher in hohem Maße gleitfähig. Diese Eigenschaft bleibt selbst nach sehr vielen Trocknungs/Befeuchtungs-Zyklen, auch einschließlich von Heißdampf-Sterilisierungen, erhalten. Die beschichteten Substrate eignen sich daher zur Herstellung von Geräten oder Instrumenten, die in den Körper eingeführt werden und in den betreffenden Öffnungen oder Gefäßen gut gleiten sollen und/oder frei von Bakterien sein und bleiben sollen, oder als Teile von solchen Geräten oder Instrumenten. Als Beispiele seien Katheter, Schläuche, medizinische Handschuhe, Kon-dome und Endoskope genannt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern, nicht aber den Schutzbereich begrenzen, wie er sich aus den Patentansprüchen ergibt.

Tabelle 1 - Substrate

Substrat		Kunststoff	Name, Quelle	Herstellung
Nr.	Form			
1	Folie	Polyamid 12	VESTAMID <sup>(R)</sup> , HÜLS AG	Extrudieren
2	Schlauch	Polyurethan	TECOFLEX <sup>(R)</sup> , THERMEDIX GmbH	Extrudieren
3	Platte	Polyethylen (HDPE)	VESTOLEN A5041R Schwarz VESTOLEN GmbH	Pressen

## Behandlung mit Ammoniak-Plasma

Die zu behandelnden Proben werden entweder auf einen Glasträger aufgeklebt oder an einer Glasvorrichtung montiert, so daß sie bei Anlegen von Unterdruck ihre Position in der Plasmakammer nicht verändern. Anschließend wird der Druck auf 5 bis 20 Pa vermindert und Ammoniak so zudosiert und abgesaugt, daß sich ein Druck von 10 bis 500 Pa, vorzugsweise 20 bis 180 Pa, einstellt und aufrechterhalten wird. Nach 20 sec Homogenisierungszeit für das Gas wird das Plasma gezündet. Die optimale Leistung pro Flächeneinheit des Substrats hängt von der Größe der Plasmakammer ab und läßt sich durch Vorversuche unschwer ermitteln. Die Behandlungsdauer kann 1 sec bis 30 min betragen, je nach Substrat und gewünschtem Ausmaß der Erzeugung von basischen Gruppen. Anschließend wird die Plasmakammer etwa 1 min mit Luft gespült. Gegebenfalls wird erneut Vakuum angelegt, um letzte Spuren Ammoniakgas zu entfernen.

Bestimmung von basischen Gruppen auf dem behandelten Substrat Mittels ESCA wurde die Atomzusammensetzung der Oberfläche von behandelten und unbehandelten Polyethylenplatten gemessen.

## Beschichtungslösung und Beschichtungsvorgang

Die Beschichtungslösung hatte die folgende Zusammensetzung:

1,71 g (4,2 mmol) Polyethylenglykol, mittleres Molgewicht 400  
 1,15 g (4,6 mmol) Methylendi(4-phenylisocyanat)  
 13,8 g Polyvinylpyrrolidon (= 5 Gew. 4) in 276 g Dichlormethan  
 320 g Dichlormethan

Die Substrate wurden 20 sec in die Beschichtungslösung getaucht. Anschließend ließ man das Lösemittel 5 min bei Raumtemperatur abdampfen und trocknete das beschichtete Substrat 2 h bei 101%. Das Substrat wurde mit destilliertem Wasser abgespült und anschließend 30 sec gewässert. Das Substrat wurde dreimal jeweils 2 h in frischem Wasser bei Raumtemperatur gelagert, um eventuell anhaftende Restmonomere zu entfernen. Danach wurde das Substrat mehrere Stunden bei 60°C getrocknet.

## Bestimmung des Reibungskoeffizienten

Der Reibungskoeffizient  $\mu$  wurde nach der Methode der schiefen Ebene bestimmt. Hierzu wird das ggf. beschichtete Substrat auf eine runde Metallscheibe aufgeklebt und in Wasser bzw. einer 0,9 Gew.-% NaCl-Lösung 15 min gelagert. Anschließend wird die Metallscheibe mit der Folie nach unten auf eine mit dem unbeschichteten Polymer überzogene ebene Platte gesetzt, die mit destilliertem Wasser befeuchtet war. Der Winkel der Platte zur Horizontalen wurde langsam vergrößert. Der Winkel, bei dem die Metallscheibe zu gleiten begann, wurde festgehalten. Sein Tangens ist der Reibungskoeffizient  $\mu$ .

## Qualitative Bestimmung des Gleitverhaltens

Die ggf. beschichteten Substrate wurden 15 min in Wasser gelegt. Danach wurde der Gleitwiderstand beim Überstreichen der Substrate mit der bloßen Hand geprüft und nach den Kategorien "stumpf – gleitfähig – sehr gleitfähig" bewertet.

## Bestimmung der primären Bakterienadhäsion unter statischen Bedingungen

Eine Über-Nacht-Kultur des Bakterienstammes *Klebsiella pneumoniae* in Hefeextrakt-Pepton-Glukose-Nährmedium

(1% + 1% + 1%) wird abzentrifugiert und in Phosphat-gepufferter Saline (= PBS: 0,05 m  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 7,2 + 0,9% NaCl) wieder aufgenommen. Man verdünnt mit PBS-Puffer auf eine Zellkonzentration von 108 Zellen/ml. Die suspendierten Bakterien werden mit dem zu untersuchenden Folienstück für 3 h in Berührung gebracht. Dazu werden doppelseitig beschichtete kreisförmige Folienstücke mit einem Durchmesser von 1,6 cm (= 4,02  $\text{cm}^2$ ) auf eine Präpariernadel gesteckt und mit der Zellsuspension geschüttelt. Einseitig beschichtete Folien werden in Form einer runden, ebenen Scheibe von 4,5 cm Durchmesser und mit einer Stützmembran aus 2-3 cm dickem Weich-PVC in eine Membranfilterapparatur eingespannt. Auf die nach oben zeigende Seite mit der zu prüfenden Beschichtung wird die Zellsuspension aufgegeben und 3 h geschüttelt. Die Membranfilterapparatur muß dicht sein, d. h. es darf keine Zellsuspension durch undichte Zellen ausfließen.

Nach Ablauf der Kontaktzeit wird die Bakteriensuspension mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt, und die Folienstücke werden zum Waschen mit 20 ml steriler PBS-Lösung in einem 100 ml Becherglas 2 min geschüttelt. Das Folienstück wird nochmals in sterile PBS-Lösung eingetaucht und dann in 10 ml erhitztem TRIS/EDTA (0.1M Trishydroxyethylaminomethan, 4 mM Ethylendiamintetraessigsäure, mit HCl auf pH 7,8 eingestellt) für 2 min im siedenden Wasserbad extrahiert.

Mit der Extraktionslösung werden kleine Eppendorf-Cups befüllt und sofort bis zur Biolumineszenz-Bestimmung des extrahierten Adenosintriphosphats (ATP) bei  $-20^\circ\text{C}$  eingefroren. Die Bestimmung wird wie folgt ausgeführt: In ein transparentes Röhrchen aus Polycarbonat wird 100  $\mu\text{l}$  Reagentienmix (Biolumineszenz-Test CLS II, Fa. BOEHRINGER MANNHEIM GmbH) gegeben, und über einen Zeitraum von 10 sec werden in einem Lichtimpuls-Meßgerät LUMAT LB9501 (Laboratorien Prof. Berthold GmbH, 75323 Bad Wildbad, Deutschland) die Lichtimpulse integriert. Dann wird eine 100  $\mu\text{l}$  Probe zugegeben und erneut gemessen. Die relativen Lichteinheiten (RLU) werden durch Subtraktion der Lichtimpulse im Reagentienmix von der Anzahl der gemessenen Lichtimpulse im kompletten Ansatz erhalten. Dieser Wert steht in Relation zu der Anzahl der an der Folie adhärenierten Bakterien. Der Umrechnungsfaktor zwischen dem RLU-Wert und der Bakterienzahl wird bestimmt, indem ein Aliquot von 0,1 ml der Bakteriensuspension mit 108 Zellen/ml in 10 ml heißem TRIS/EDTA extrahiert und dann der ATP-Gehalt bestimmt wird. In Tabelle 3 wurde die Bakterienadhäsion auf den unbehandelten Substraten gleich 100% gesetzt (= 0% Verminderung der Bakterienadhäsion). In entsprechender Weise und mit ähnlichen Ergebnissen verlaufen Versuche mit anderen Bakterien, wie *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli*.

#### Versuchsergebnisse

Tabelle 2 - Basische Gruppen auf dem Substrat Nr. 3 nach Behandlung mit Ammoniak-Plasma

Behandlungsbedingungen					Meßergebnis [Atom-%]		
Plasma-frequenz	Leistung [Watt]	Dauer [min]	Druck [Pa]	$\text{NH}_3$ -Durchfluß [ $\text{Nl}/\text{min}$ ]	C	O	N
-	-	-	-	-	99	<1	-
2.54 GHz	1200	1	150	0.2	92.1	3.0	3.0
13.56 Mhz	1000	1	150	0.2	76.7	7.7	9.6

Man erkennt am Stickstoffeintrag, daß sowohl mit Mikrowellen- als auch mit Radiofrequenzplasma stickstoffhaltige Gruppen auf der Polymeroberfläche entstehen, und zwar im zweiten Fall mehr als im ersten.



Tabelle 3 - Bedingungen und Ergebnisse der Beschichtungsversuche

Beisp.	Substrat	NH <sub>3</sub> -Plasmabehandlung					Beschichtung	Bakterienreduzierung [%]	Reibungskoeffizient [ $\mu$ ]	Gleitverhalten (Handtest)
		Plasmafrequ.	Leistung [Watt]	Dauer [min]	NH <sub>3</sub> -Durchfl. [Nl/min]	Druck [Pa]				
1 <sup>1</sup>	1	-	-	-	-	-	nein	0	0.36	-
2 <sup>1</sup>	1	-	-	-	-	-	ja	83	0.06	-
3	1	40 kHz	2000	10	3.2	32	ja	93	0.05	-
4	1	40 kHz	1000	10	2.5	24	ja	97	0.02	-
5	1	40 kHz	2000	1	2.5	27	ja	92	0.02	-
6 <sup>1</sup>	2	-	-	-	-	-	nein	0	-	stumpf
7 <sup>1</sup>	2	-	-	-	-	-	ja	79	-	gleitfähig
8	2	40 kHz	2000	10	2.5	27	ja	81	-	sehr gleitfähig
9	2	40 kHz	2000	1	2.5	27	ja	91	-	sehr gleitfähig
10	2	40 kHz	1000	10	2.5	24	ja	83	-	sehr gleitfähig
11 <sup>1</sup>	3	-	-	-	-	-	nein	0	-	-
12 <sup>1</sup>	3	2.54GHz	1200	1	0.2	150	nein	0	-	-
13	3	2.54GHz	1200	1	0.2	150	ja	82	-	-

1 Vergleichsversuche

5 1. Beschichtetes polymeres Substrat mit einer Beschichtung, die ein integriertes polymeres Netzwerk ist, welches mittels eines Beschichtungsmittels aus (a) einem Polyisocyanat, (b) einem Polyol, (c) einem Polyvinylpyrrolidon und (d) einem Lösemittel erzeugt wurde, dadurch gekennzeichnet; daß die Beschichtung an das polymere Substrat über reaktive Gruppen, insbesondere Aminogruppen gebunden ist, die durch eine Behandlung des polymeren Substrats mit einem Ammoniak-Plasma erzeugt wurden.

10 2. Verfahren zur Herstellung des beschichteten polymeren Substrats nach Anspruch 1, bei dem man ein Beschichtungsmittel aus (a) einem Polyisocyanat (b) einem Polyol, (c) einem Polyvinylpyrrolidon und (d) einem Lösemittel auf das polymere Substrat aufbringt, das Lösemittel gegebenenfalls mindestens teilweise entfernt und die verbliebenen Komponenten (a) und (b) zu einem Polyurethan härtet, das mit der Komponente (c) ein integriertes polymeres Netzwerk bildet, dadurch gekennzeichnet, daß man das polymere Substrat vor der Beschichtung mit einem Ammoniak-Plasma behandelt.

15 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Ammoniak-Plasma ein Hochfrequenzplasma (im Kiloherzbereich) oder ein Mikrowellenplasma (im Gigaherzbereich) ist.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Leistung des Plasmagenerators 200 Watt bis 10 Kilowatt beträgt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die die Behandlungsdauer 10 Sekunden bis 30 Minuten beträgt.

20 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Ammoniakdruck 10 bis 500 Pa beträgt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Ammoniakdruck 20 bis 180 Pa beträgt.

25 8. Verwendung der beschichteten polymeren Substrate gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von medizinischen Geräten oder Instrumenten, deren Oberfläche ganz oder teilweise gemäß den Ansprüchen 2 bis 7 beschichtet ist, oder von entsprechend beschichteten Teilen solcher Geräte oder Instrumente.

9. Medizinische Geräte und Instrumente, deren Oberfläche ganz oder teilweise gemäß den Ansprüchen 2 bis 7 beschichtet ist, oder entsprechend beschichtete Teile solcher Geräte oder Instrumente.

30 10. Medizinische Geräte oder Instrumente nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie Katheter, Schläuche, Sonden, medizinische Handschuhe, Kondome oder Endoskope sind.

## Abstract

The invention concerns a coated polymer substrate with a coating which is an integrated polymer network which was produced by means of a coating agent comprising (a) a polyisocyanate, (b) a polyol, (c) a polyvinylpyrrolidone and (d) a solvent. The invention is characterized in that the coating is bound to the polymer substrate by way of reactive groups, in particular amino groups, which were produced by treatment of the polymer substrate with an ammonia plasma.

10

## Description

The invention concerns hydrophilically coated polymer substrates with a coating which has very good adhesion and which has a high level of slidability in contact with aqueous media and which is also biocompatible and highly bacteria-repellent. The invention further concerns a process for producing such a coated substrate, the use thereof for the production of medical apparatuses or instruments and said apparatuses and instruments.

15

### 1. State of the art

Hydrophilic coatings with a high level of slidability (that is to say with a low coefficient of friction) on the surface of medical apparatuses and instruments such as catheters, tubes, probes and endoscopes are desirable because they facilitate the introduction thereof into vessels and allow them to slide therein more easily. It is known that the surfaces of polymers from which such apparatuses and instruments are generally made can be provided with hydrophilic slidable coatings which comprise combinations of polyurethane with polyvinylpyrrolidone (PVP). Thus US-A-4 642 267 describes a coating comprising a mixture of a thermoplastic polyurethane and PVP. The components do not react with each other and also not with the polymer substrate to which they are applied. Therefore, in regular use of the apparatuses and instruments in water or aqueous medium, the coatings do not adhere sufficiently firmly and are therefore not adequately durable.

20

25

30

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

US-A-4 585 666 discloses medical apparatuses and instruments with hydrophilic coatings which are produced in a two-stage process. In that case, firstly a polyisocyanate layer is applied, which is then coated with a PVP layer. The coating is hardened by heating it in a moist atmosphere whereby a polyurea is formed from the polyisocyanate. The coatings are again not fixed to the substrate by covalent bonds so that they also do not exhibit the desired high level of resistance when used in aqueous media.

Two-stage processes are more expensive in terms of apparatus and in regard to the amount of time required than single-stage operating procedures, they do not permit exact adjustment of quantitative ratios of the two layers, they do not provide for uniform dissolution of the two layers one in the other and they thus make it difficult to produce layers with reproducible "tailor-made" properties.

In accordance with the proposal of US patent application Serial No 512 872 filed on 23rd April 1990, coatings are produced from polyurethanes which are formed from polyisocyanates and polyethylene oxides. The coatings are produced by a single-stage dip process, they have a low coefficient of friction and they are described as being resistant to abrasion wear, hydrophilic and slidable.

European patent application No 0 483 941 A2 discloses a flexible slidable organic coating which is produced in a process which once again is a single-stage process, by a procedure whereby a mixture comprising a polyisocyanate, a polyol, PVP and a carrier liquid are applied to the surface to be coated, the carrier liquid is removed, the remaining mixture is heated and thereby caused to react. The PVP does not take part in the reaction, but on the contrary what is formed is an interpenetrating polymer network (IPN) in which the polyurethane formed and the PUP introduced penetrate into each other. The above-mentioned US patent application correspondingly states that the polyurethane produced "complexes" the PVP by means of hydrogen bridges which are "highly probably" formed between the carbonyl oxygen of the PVP and the NH-hydrogen of the urethane bond. The coating is suitable for medical instruments which are introduced into the body, it exhibits in water or aqueous medium a considerably reduced frictional resistance and good

UNITED STATES

DEPARTMENT OF COMMERCE

BUREAU OF PATENT AND TRADEMARKS

WASHINGTON, D. C. 20514

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

Patent Office

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

adhesion to substrates, in particular polymer substrates. The adhesion is possibly improved by "some reaction" between the coating and the substrate (column 1, lines 35 through 37). However no particular measures are taken to fix the IPN covalently on the substrate. As a result  
5 that deficiency means that the coating are not fully satisfactory in terms of adhesion to the surface of medical instruments. On the contrary just like the coatings in accordance with the above-mentioned US patent application they become detached with the passage of time, particularly when the instruments after use have to be sterilized by treatment with hot  
10 steam.

## 2. Brief description of the invention

A subject of the invention is coated polymer substrates with a flexible hydrophilic and bacteria-repellent slidable coating which has very good adhesion and which is an integrated polymer network which was  
15 produced by means of a coating agent comprising (a) a polyisocyanate, (b) a polyol, (c) a polyvinylpyrrolidone and (d) a solvent. The coated substrates are characterized in that the coating is bound to the polymer substrate by way of reactive groups, in particular by way of amino groups, which were produced by a treatment of the polymer substrate with an  
20 ammonia plasma.

Another subject of the invention is a process for producing said coated polymer substrates in which a coating agent comprising (a) a polyisocyanate, (b) a polyol, (c) a polyvinylpyrrolidone and (d) a solvent is applied to the polymer substrate, the solvent is possibly at least partially  
25 removed and the remaining components (a) and (b) hardened to form a polyurethane which with the component (c) forms an integrated polymer network. The process is characterized in that the polymer substrate is treated prior to the coating operation with an ammonia plasma.

Another subject of the invention is the use of the coated polymer  
30 substrate according to the invention for the production of medical apparatuses or instruments, the surface of which is entirely or partially coated in accordance with the invention, or parts of such apparatuses or instruments, which parts are coated in accordance with the invention.

A further subject of the invention are said apparatuses and  
35 instruments or the coated parts thereof.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



### 3. Advantages of the invention

The treatment of the polymer substrate with ammonia plasma improves the adhesion of the coating considerably, by the formation of covalent bonds between the polyisocyanate (and thus the polyurethane) and reactive groups, in particular amino groups, which occur on the substrate under the action of the ammonia plasma. Apparatuses and instruments which are coated in accordance with the invention maintain their high level of slidability markedly longer than comparable apparatuses and instruments whose polymer surface had not been subjected to a treatment with ammonia plasma. In regard to slidability or frictional resistance and flexibility the coatings applied according to the invention to polymer substrates are not inferior to those of the above-mentioned European patent application. Surprisingly the coefficient of friction of the coating on a substrate treated with ammonia plasma is even lower than the coefficient of friction on an untreated substrate under otherwise identical conditions. It is also surprising that the known IPN coating of polyvinylpyrrolidone and polyurethane also has a pronounced bacteria-repellent action and that action is greater under otherwise identical conditions if the IPN coating is applied to a substrate pre-treated with ammonia plasma.

### 4. Detailed description of the invention

The essential feature of the present invention is the pre-treatment of the polymer substrate with an ammonia plasma. In regard to the coating agent and its components (a) through (d), any auxiliary materials and additives, the coating process and the hardening process as well as the uses of the coated polymer substrates, the coated polymer substrate according to the invention does not differ or differs only immaterially from the coated substrate in accordance with the teaching of European patent application No 0 483 941 A2. The description of those features can therefore be kept short.

#### 4.1 Polymer substrates

The appropriate polymer substrates include polyamides such as polycaprolactam, polylaurinlactam, polyamide-6,6 and - 6,12, polyether amides, polyester amides and polyetherester amides; polyesters such as polyethyleneterephthalate and polybutyleneterephthalate; polyaddition

THIS PAGE BLANK (USPTO)

polymers such as polyurethanes, polyesterurethanes, polyureas and polyaddition polymers with urethane and urea groups; vulcanized natural and synthetic polydienes (rubbers) such as polybutadiene, polyisoprene and polychloroprene as well as copolymers of the monomers of those  
5 rubbers, possibly with other copolymerizable monomers; polyolefins, such as polyethylene, polypropylene, polyethylene-copropylene and polyisobutylene; halogen-bearing polymers, such as polyvinylchloride, polyvinylidene chloride, polytetrafluoroethylene and polyvinylidene fluoride; polymers and copolymers of or with vinyl-aromatic monomers  
10 such as polystyrene, polyvinyltoluene, polystyrene-covinyltoluene, polystyrene-coacrylonitrile, polystyrene-co-butadiene-co-acrylonitrile, poly(styrene-co-ethylene-co-but-1-ene); in addition poly(styrene-co-ethylene-co-but-2-ene), polyethers, polycarbonates, polysulfones, polyetherketones, polyacrylonitrile, polyacrylates and methacrylates as  
15 well as silicones. Blends of two or more polymers or copolymers may also be hydrophilized in accordance with the process, as well as combinations of various plastic materials which are joined together by gluing, welding or fusing, including the transitional regions.

#### 4.2 Treatment of the polymer substrates with ammonia plasma

20 Suitable methods of effecting the treatment with ammonia are both high frequency plasma also referred to as radio frequency plasma (in the kilo- and megahertz range) and also microwave plasma (in the gigahertz range). The treatment chamber is evacuated and then a given ammonia pressure is set, for example between 10 and 500 Pa, preferably between  
25 20 and 180 Pa. The plasma generator can operate in a wide power spectrum, for example from some hundred watts such as 200 watts to some kilowatts such as 10 kilowatts. The treatment duration can also fluctuate within wide limits, for example it can be between 10 seconds and up to 30 minutes. After the end of the treatment the ammonia gas is  
30 pumped out or displaced with air and the treatment chamber is desirably flushed with air. Alternatively the ammonia plasma can also be produced in flowing ammonia gas, by a procedure whereby ammonia is continuously supplied and drawn off and regulated to a pressure in the specified ranges. An optimum combination of frequency, power, treatment duration

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

1. The present invention relates to a method of determining the relative amounts of two or more components in a mixture. The method involves measuring the intensity of a signal from each component and comparing the results to a known standard. The signal intensity is proportional to the concentration of the component in the mixture. The method is applicable to a wide range of mixtures and can be used to determine the relative amounts of components in a mixture with high accuracy and precision. The method is also applicable to mixtures that are difficult to analyze by other methods, such as mixtures of complex organic compounds. The method is a simple and efficient way to determine the relative amounts of components in a mixture and can be used in a wide range of applications.

2. The method of the present invention is based on the principle that the intensity of a signal from a component is proportional to its concentration in a mixture. This principle is used to determine the relative amounts of two or more components in a mixture. The method involves measuring the intensity of a signal from each component and comparing the results to a known standard. The signal intensity is proportional to the concentration of the component in the mixture. The method is applicable to a wide range of mixtures and can be used to determine the relative amounts of components in a mixture with high accuracy and precision. The method is also applicable to mixtures that are difficult to analyze by other methods, such as mixtures of complex organic compounds. The method is a simple and efficient way to determine the relative amounts of components in a mixture and can be used in a wide range of applications.

3. The method of the present invention is based on the principle that the intensity of a signal from a component is proportional to its concentration in a mixture. This principle is used to determine the relative amounts of two or more components in a mixture. The method involves measuring the intensity of a signal from each component and comparing the results to a known standard. The signal intensity is proportional to the concentration of the component in the mixture. The method is applicable to a wide range of mixtures and can be used to determine the relative amounts of components in a mixture with high accuracy and precision. The method is also applicable to mixtures that are difficult to analyze by other methods, such as mixtures of complex organic compounds. The method is a simple and efficient way to determine the relative amounts of components in a mixture and can be used in a wide range of applications.

4. The method of the present invention is based on the principle that the intensity of a signal from a component is proportional to its concentration in a mixture. This principle is used to determine the relative amounts of two or more components in a mixture. The method involves measuring the intensity of a signal from each component and comparing the results to a known standard. The signal intensity is proportional to the concentration of the component in the mixture. The method is applicable to a wide range of mixtures and can be used to determine the relative amounts of components in a mixture with high accuracy and precision. The method is also applicable to mixtures that are difficult to analyze by other methods, such as mixtures of complex organic compounds. The method is a simple and efficient way to determine the relative amounts of components in a mixture and can be used in a wide range of applications.

5. The method of the present invention is based on the principle that the intensity of a signal from a component is proportional to its concentration in a mixture. This principle is used to determine the relative amounts of two or more components in a mixture. The method involves measuring the intensity of a signal from each component and comparing the results to a known standard. The signal intensity is proportional to the concentration of the component in the mixture. The method is applicable to a wide range of mixtures and can be used to determine the relative amounts of components in a mixture with high accuracy and precision. The method is also applicable to mixtures that are difficult to analyze by other methods, such as mixtures of complex organic compounds. The method is a simple and efficient way to determine the relative amounts of components in a mixture and can be used in a wide range of applications.

and ammonia pressure can be ascertained for a given coating task by orientation tests.

The plasma treatment results in the formation on the polymer surface of reactive groups, in particular amino groups. In the presence of oxygen, oxygen-bearing reactive groups are also formed, possibly hydroxyl, carboxyl, carbonyl and/or hydroperoxy groups. It is thought that the amino groups however are the most important in terms of adhesion of the subsequent coating, since, as is known, amino groups react more easily with isocyanates than the above-mentioned oxygen-bearing groups. The amino groups produced can be detected in the case of nitrogen-free substrates by means of ESCA and in the case of all substrates by way of secondary reactions which use the amino group as an anchoring or coupling function (D. A. Puleo, J. Biomed.Res. 29, 951-7 [1995]).

4.3 Coating agents: all components (a) - (d) are well known substances and commercially available in many different forms

The polyisocyanate (a) has on average at least two free isocyanate groups. Desirably the polyisocyanates which are generally used as starting materials for polyurethanes are employed. As examples mention may be made of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate and the position isomers thereof, 2,4-toluylene diisocyanate and the position isomers thereof, 3,4-dichlorophenyl diisocyanate, 1,6-hexamethylene diisocyanate and isophorone diisocyanate. Instead of those or other monomer diisocyanates, it is advantageously also possible to use their prepolymers or adducts to polyols.

The polyols (b) used are primarily the polyether polyols, polyester polyols, polyesterether polyols, castor oil polyols and polyacrylate polyols which are generally employed for the production of polyurethane. The average OH functionality of the polyol (b) is again at least 2. The combination of a given polyisocyanate (a) and a given polyol (b) and the functionalities of those components determine the properties of the coating, for example its elasticity. Those relationships are well-known to the man skilled in the art so that for a given demand profile he can specify a suitable combination, possibly after orientational preliminary tests. Advantageously, the procedure involves using a polyisocyanate (a) with an

THIS PAGE BLANK (USPTO)

NCO functionality of about 2 and a polyol with an OH functionality of 3 or higher in order to produce a cross-linked polyurethane. The polyisocyanate (a) and the polyol (b) are advantageously used in such amounts that the equivalent ratio of NCO groups to OH groups is between  
5 0.75 and 3.0, preferably between 1.0 and 1.5. Particularly preferred is an equivalent ratio of about 1, wherein a slight excess of NCO groups takes account of the water content in the PUP (C) and in the solvent (d) and the amino groups produced by the ammonia plasma treatment.

The polyvinylpyrrolidone (c) should have a mean molecular weight  
10 Mw of between 50,000 and 2,500,000, advantageously about 360,000. The water content should be less than 0.5 % by weight so that no excessively many isocyanate groups of the polyisocyanate are consumed by reaction with water. As PVP is hygroscopic and commercially available PUP generally contains between 3 and 5 % by weight of water, previously  
15 drying is recommended, for example by heating to between 80 and 100°C in a water jet pump vacuum.

The weight ratio of the components (a) + (b), that is to say the polyurethane, to the component (c), the PVP, can fluctuate within wide limits, namely from about 0.05 to 3.0. It is advantageously between 0.2  
20 and 1.0.

The solvent (d) should be inert in relation to the components (a) through (c) but should be capable of dissolving all components. It should be in particular practically water-free, that is to say contain less than 100 ppm of water. Suitable solvents are for example chlorocarbons such as  
25 dichloromethane and dibromomethane. The preferred content of the components (a) through (c) in the coating agent is relatively low, it is between 1 and 15 % by weight, preferably between 2.25 and 4 % by weight when using dichloromethane, and it is somewhat lower when using dibromomethane.

30 Optionally, besides the components (a) through (d), the coating agent may contain auxiliary substances such as viscosity regulators, anti-oxidants, pigments, separating agents and anti-foam agents which correspond in nature and amount to those which are conventional in polyurethane chemistry.

35

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



#### 4.4 Coating and hardening

The polymer substrate is coated using conventional methods with the coating agent, for example by dipping, spraying, flood coating or spin coating. It is preferable for the solvent (d) to be at least partially removed after the coating agent is applied to the substrate, for example by drying in air at ambient temperature. In that respect measures should be taken to prevent or reduce the absorption of atmospheric water by the hygroscopic PVP. For that purpose it is possible for example to dry the ambient air and/or to increase the drying temperature, for example to between 50 and 60°C, to shorten the drying time. If the coating is produced by spin coating, in general no additional drying is required.

Hardening of the coating to form the polyurethane and the IPN is effected by heating, advantageously to between 80 and 120°C, for between a few minutes (for example 5 minutes) and some hours (for example 10 hours). For many uses it is recommended that the coating operation should be repeated, possibly including the treatment with the ammonia plasma, in order to provide that the polymer substrate is completely covered with the hydrophilic coating.

If in a specific case it is particularly important for the coating to be free of low-molecular constituents, they can be extracted, for example by a procedure whereby the coated polymer substrates are dipped for some time, such as between 10 minutes and 3 hours, in still or flowing water, at between 50 and 70°C.

#### 4.5 Use of the coated polymer substrates

After the action of water or aqueous media the coated polymer substrates have a very low coefficient of friction and are therefore highly slidable. That property remains even after very many drying/moistening cycles, also including hot steam sterilization procedures. The coated substrates are therefore suitable for the manufacture of apparatuses or instruments which are introduced into the body and which are intended to slide easily in the relevant openings or vessels and/or to be and remain free of bacteria, or as parts of such apparatuses or instruments. Catheters, tubes, medical gloves, condoms and endoscopes are referred to as examples here.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The following Examples are intended to further describe the invention but not limit the scope of protection thereof as is set forth by the claims.

#### Examples

#### 5 Methods and materials used

Table 1 – Substrates

Substrate		Plastic material	Name, source	Production
No	Form			
1	Film	Polyamide 12	VESTAMID <sup>(R)</sup> , HÜLS AG	Extruded
2	Tube	Polyurethane	TECOFLEX <sup>(R)</sup> , THERMEDIX GmbH	Extruded
3	Plate	Polyethylene (HDPE)	VESTOLEN A5041R Black VESTOLEN GmbH	Pressed

#### Treatment with ammonia plasma

10 The samples to be treated are either glued on a glass carrier or mounted to a glass device so that they do not change in their position in the plasma chamber when reduced pressure is applied. The pressure is then reduced to between 5 and 20 Pa and ammonia is supplied in a metered procedure and removed by suction in such a way that a pressure  
15 of between 10 and 500 Pa, preferably between 20 and 180 Pa is set and maintained. After 20 seconds homogenization time for the gas the plasma is fired. The optimum power per unit of surface area of the substrate depends on the size of the plasma chamber and can easily be ascertained by preliminary tests. The treatment duration can be between 1 second  
20 and 30 minutes, depending on the respective substrate involved and the desired extent of production of basic groups. The plasma chamber is then flushed with air for about 1 minute. Vacuum is possibly applied again in order to remove the last traces of ammonia gas.

Determining basic groups on the treated substrate: the atomic  
25 composition of the surface of treated and untreated polyethylene plates was measured by means of ESCA.

#### Coating solution and coating procedure

The coating solution was of the following composition:

1.71 g (4.2 mmol) of polyethylene glycol, mean molecular weight 400  
30 1.15 g (4.6 mmol) of methylene di-(4-phenylisocyanate)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

13.8 g of polyvinylpyrrolidone (= 5 % by weight) in 276 g of dichloromethane

320 g of dichloromethane

The substrates were dipped into the coating solution for 20  
5 seconds. The solvent was then allowed to evaporate for 5 minutes at ambient temperature and the coated substrate dried for 2 hours at 101%. The substrate was rinsed off with distilled water and then dewatered for 30 seconds. The substrate was stored three times each for 2 hours in fresh water at ambient temperature in order to remove any residual  
10 monomers that may still be adhering thereto. The substrate was thereafter dried for several hours at 60°C.

Determining the coefficient of friction

The coefficient of friction  $\mu$  was determined using the inclined plane method. For that purpose the possibly coated substrate is glued onto a  
15 round metal disk and stored in water or a 0.9 % by weight NaCl solution for 15 minutes. The metal disk with the film was then put downwardly onto a flat plate which was covered with the uncoated polymer and which was moistened with distilled water. The angle of the plate relative to the horizontal was slowly increased. The angle at which the metal disk began  
20 to slide was noted. Its tangent is the coefficient of friction  $\mu$ .

Qualitative determination of the sliding characteristics

The possibly coated substrates were put into water for 15 minutes. Thereafter the resistance to sliding movement was checked when passing over the substrates with the bare hand and assessed on the basis of the  
25 categories "dull – slidable – very slidable".

Determining the primary bacteria adhesion under static conditions

An overnight culture of the bacteria strain *Klebsiella pneumoniae* in yeast extract-peptone-glucose nutrient medium (1% + 1% + 1%) was centrifuged off and put again into phosphate-buffered saline (= PBS: 0.05  
30 m  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , pH 7.2 + 0.9% NaCl). PBS buffer is used to dilute to a cell concentration of 108 cells/ml. The suspended bacteria are brought into contact with the piece of film to be investigated for 3 hours. For that purpose circular pieces of film coated on both sides, of a diameter of 1.6 cm (= 4.02 cm<sup>2</sup>), are fitted onto a preparation needle and shaken with the  
35 cell suspension. Single-sidedly coated films are clamped in the form of a

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

round flat disk of a diameter of 4.5 cm and with a support diaphragm of 2-3 cm thick soft PVC, in a diaphragm filter apparatus. The cell suspension is put onto the upwardly facing side with the coating to be tested, and shaken for 3 hours. The diaphragm filter apparatus must afford sealing integrity, that is to say no cell suspension is to escape through leaky cells.

After expiry of the contact time the bacteria suspension is sucked away with a water jet pump and the film pieces are shaken for washing purposes with 20 ml of sterile PBS solution in a 100 ml glass beaker for 2 minutes. The film piece is dipped once again into sterile PBS solution and then extracted in 10 ml of heated TRIS/EDTA (0.1M trishydroxyethylaminomethane, 4 mM ethylene diamine tetraacetic acid, set with HCl to pH of 7.8) for 2 minutes in a boiling water bath.

Small Eppendorf cups are filled with the extraction solution and immediately frozen to provide for bioluminescence determination of the extracted adenosine triphosphate (ATP) at  $-20^{\circ}\text{C}$ . The determining operation is carried out as follows: 100  $\mu\text{l}$  of reagent mix (bioluminescence test CLS II BOEHRINGER MANNHEIM GmbH) is put into a transparent polycarbonate tube and the light pulses are integrated over a period of 10 seconds in a light pulse measuring apparatus LUMAT LB9501 (Laboratorien Prof. Berthold GmbH, 75323 Bad Wildbad, Germany). A 100  $\mu\text{l}$  sample is then added and measured afresh. The relative light units (RLU) are obtained by subtraction of the light pulses in the reagent mix from the number of measured light pulses in the complete batch. That value is related to the number of bacteria adhered to the film. The conversion factor between the RLU value and the number of bacteria is determined by a procedure whereby an aliquot of 0.1 ml of the bacteria suspension is extracted with 108 cells/ml of 10 ml of hot TRIS/EDTA and then the ATP content is determined. In Table 3 bacteria adhesion on the untreated substrates was made equal to 100% (= 0% reduction in the bacteria adhesion). In a corresponding manner and with similar results, tests are carried out with other bacteria such as staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis, streptococcus pyogenes, pseudomonas aeruginosa and escherichia coli.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



## Test results

Table 2: Basic groups on the substrate No 3 after treatment with ammonia plasma

Treatment conditions					Measurement result (atomic %)		
Plasma frequency	Power (watt)	Duration (min)	Pressure (Pa)	NH <sub>3</sub> throughflow (NI/min)	C	O	N
-	-	-	-	-	99	<1	-
2.54 GHz	1200	1	150	0.2	92.1	3.0	3.0
13.56 Mhz	1000	1	150	0.2	76.7	7.7	9.6

- 5 It can be seen from the nitrogen intake that nitrogen-bearing groups are produced on the polymer surface both with microwave and also with radio frequency plasma, more specifically in the second case more than in the former.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table 3 - Conditions and results of the coating tests

Example	Substrat -	NH <sub>3</sub> -plasma treatment					Coating	Bacteria Reduction (%)	Coefficient of friction (μ)	Sliding characteristics (hand test)
		Plasma frequency	Power (Watts)	Time(mins)	NH <sub>3</sub> throughflow (NI/min)	Pressure (Pa)				
1 <sup>1</sup>							no	0	0.36	
2 <sup>1</sup>	1						yes	83	0.06	
3	1	40 kHz	2000	10	3.2	32	yes	93	0.05	
4	1	40 kHz	1000	10	2.5	24	yes	97	0.02	
5	1	40 kHz	2000	1	2.5	27	yes	92	0.02	
6 <sup>1</sup>	2						no	0		dull
7 <sup>1</sup>	2						yes	79		slidable
8	2	40 kHz	2000	10	2.5	27	yes	81		very slidable
9	2	40 kHz	2000	1	2.5	27	yes	91		very slidable
10	2	40 kHz	1000	10	2.5	24	yes	83		very slidable
11 <sup>1</sup>	3						no	0		
12 <sup>1</sup>	3	2.54GHz	1200		0.2	150	no	0		
13	3	2.54GHz	1200	1	0.2	150	yes	82		

1 Comparative tests

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## CLAIMS

1. A coated polymer substrate with a coating which is an integrated polymer network which was produced by means of a coating agent comprising (a) a polyisocyanate, (b) a polyol, (c) a polyvinylpyrrolidone and (d) a solvent, characterized in that the coating is bound to the polymer substrate by way of reactive groups, in particular amino groups, which were produced by treatment of the polymer substrate with an ammonia plasma.

10

2. A process for producing the coated polymer substrate as set forth in claim 1 wherein a coating agent of (a) a polyisocyanate, (b) a polyol, (c) a polyvinylpyrrolidone and (d) a solvent are applied to the polymer substrate, the solvent is possibly at least partially removed and remaining components (a) and (b) are hardened to form a polyurethane which with the component (c) forms an integrated polymer network, characterized in that the polymer substrate is treated prior to the coating operation with an ammonia plasma.

3. A process as set forth in claim 2 characterized in that the ammonia plasma is a high frequency plasma (in the kilohertz range) or a microwave plasma (in the gigahertz range).

4. A process as set forth in claim 2 or claim 3 characterized in that the power of the plasma generator is between 200 watts and 10 kilowatts.

5. A process as set forth in one of claims 2 through 4 characterized in that the treatment duration is between 10 seconds and 30 minutes.

6. A process as set forth in one of claims 2 through 5 characterized in that the ammonia pressure is between 10 and 500 Pa.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

7. A process as set forth in one of claims 2 through 5 characterized in that the ammonia pressure is between 20 and 180 Pa.

8. Use of the coated polymer substrates as set forth in claim 1  
5 for the production of medical apparatuses or instruments, the surface of which is entirely or partially coated as set forth in claims 2 through 7, or correspondingly coated parts of such apparatuses or instruments.

9. Medical apparatuses or instruments, the surface of which is  
10 entirely or partially coated as set forth in claims 2 through 7, or correspondingly coated parts of such apparatuses or instruments.

10. Medical apparatuses or instruments as set forth in claim 9  
characterized in that they are catheters, tubes, probes, medical gloves,  
15 condoms or endoscopes.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**